



TITLE:

沈香に含まれるクロモン誘導体の 分析を基本とした応用研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

高松, さくら

CITATION:

高松, さくら. 沈香に含まれるクロモン誘導体の分析を基本とした応用研究. 京都大学, 2020, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22391>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により要約は2021-03-22に公開; Takamatsu S, Ito M., Agarotetrol: a source compound for low molecular weight aromatic compounds from agarwood heating, Journal of Natural medicines, Springer Japan KK, Volume 72, pp537-541, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1007/s11418-018-1185-y> Takamatsu S, Ito M., Correction to: Agarotetrol: a source compound for low molecular weight aromatic compounds from agarwood heating, Journal of Natural medicines, Springer Japan KK, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01310-x> Takamatsu S, Ito M., Agarotetrol in agarwood : its use in evaluation of agarwood quality, Journal of Natural medicines, Springer Japan KK, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01349-w>

京都大学	博 士（薬科学）	氏 名	高松 さくら
論文題目	沈香に含まれるクロモン誘導体の分析を基本とした応用研究		
<p>沈香は、ジンチョウゲ科植物の幹に損傷等の刺激をきっかけとして蓄積した芳香性の樹脂部分である。伝統的な薫香生薬であり、それを利用した聞香療法は、近年増加傾向にある心身症の治療にも取り入れられている。さらに最近では、沈香油やその含有化合物で鎮静活性が証明されており、沈香の利用展開が期待される。しかしながら、沈香の品質評価に指標成分等の基準は定められていない。沈香の成分組成はばらつきが非常に大きく、その要因は産地や栽培方法等によると言われているが、不明点が多く残されたままである。本研究では、化合物として安定であり、沈香に特異的に検出される2-(2-phenylethyl)chromone誘導体(以下クロモン類)に着目した成分分析および品質評価への応用等について調査を行った。</p>			
<p><u>第1章 沈香中のクロモン類は加熱により低分子芳香族化合物を生成する</u></p>			
<p>沈香が薫香生薬として利用される際には炭団に雲母板をのせ、その上で破片を加熱する。発生するにおいの評価にはアガロフランなどのセスキテルペン類が重要であるとされ、セスキテルペン類化合物の成分研究はこれまで盛んに行われてきた。他方、沈香オイルの生産国では、沈香の蒸留前に沈香チップを水に浸漬し、その水とともに蒸留を行うが、水浸漬時間が長くなるほど精油中にベンジルアセトン等のにおいをもつ低分子芳香族化合物が増加することが判明していることから、セスキテルペン類とは異なる、沈香から水に溶出する成分が加熱により変化することで低分子芳香族化合物が生成することが予想された。そこで、沈香の水抽出画分について HPLC 分析を行ったところ全ピーク面積の 60%以上を占めるピーク A が検出された。この沈香水抽出エキス 50.6 mg からピーク A を分取精製したところ、13.6 mg の化合物が得られ、それを MS と NMR により同定したところ、クロモン類のアガロテトロールであることが明らかとなった。揮発性がないクロモン類と沈香の芳香についての関係はこれまでにあまり研究されてこなかったが、アガロテトロールが加熱により低分子芳香族化合物を生成する可能性を考え、単離したアガロテトロールをバイアル中で 190-200℃、10 分間加熱し、ヘッドスペース部の揮発成分を SPME-GC-MS にて分析したところ、ベンジルアセトン等の低分子芳香族化合物が検出された。検出された低分子芳香族化合物は、既知の沈香芳香成分に多く含まれるものを含んでおり、この結果から、沈香に含まれるクロモン類は、加熱により低分子芳香族化合物に変化し、沈香のにおい、またその成分多様性等に寄与することが示唆された。</p>			
<p><u>第2章 アガロテトロールの沈香の品質評価への応用のための基礎研究</u></p>			
<p>生薬は多成分系で成分変動があるため、その品質評価のための基準作りには、様々な市場品の分析データの蓄積が必要である。日本薬局方外生薬規格では、沈香の性状についての評価項目に「本品は、僅かな香気があり、薫べると芳香を発する」との文言がある。また、漢方薬は本来煎じ液として服用することからも、第1章で述べたアガロテトロールは加熱時の芳香に関わり、また水溶性であるゆえに煎じ液にも含まれる成分であると考えられる化合物であることから、市場に流通する沈香について特にアガロテトロールの検出の有無に着目して HPLC 分析を行った。薬用沈香検体と薫香用沈香検体を用意し HPLC 分析を行ったところ、薬用沈香全検体で、水抽出画分にピークエリア面積の大部分を占めるアガロテトロールが検出され、また沈香煎じ液のフリーズドライ画分からも検出された。他方、薫香用沈香でもアガロテトロールは検出されたが、アガロテトロール以外のクロモン類とみられる化合物も大きく検出される場合があるなど多様性が見られた。また、日本薬局方の生薬等の確認試験には TLC 法がしばしば用いられるため、アガロテトロールを検出する TLC 条件も明らかにした。以上から、薬用の沈香についてはアガロテトロールを指標成分として利用できる可能性を示した。</p>			

第3章 処理方法が異なる人工沈香の成分組成変動について

沈香は基原植物の幹に受けた損傷などから樹脂化が始まるが、その性質を利用して、生産国では人工的に傷をつける処理を行って樹脂化を促す、人工沈香の生産が盛んである。しかしながら、その処理方法は様々で統一されていないことが沈香の品質にばらつきが大きい要因のひとつであると考えられる。そこで、第1章、第2章でも着目したクロモン類について、その種類やそれぞれの量の差に焦点を当て、処理方法の違いによる成分変動について詳細に調査した。処理条件や生育条件が異なる人工沈香から得た酢酸エチル抽出エキス、水抽出エキスをLC-MSにて分析し、比較した結果、樹脂化の初期段階に検出されるとみられるオキシドアガロクロモン類が多く検出される検体や、樹脂化が進んだ沈香で見られるフリンデルジア型のクロモン類が多く検出される検体があった。これらの化合物の構造や出現場面等を総合して検討した結果、処理方法は沈香の樹脂化進行度合いに大きく影響を及ぼすことが明らかとなった。

以上、申請者は、沈香に含まれる水溶性化合物であるアガロテトロールが沈香加熱時に低分子芳香族化合物を生成することを明らかにし、クロモン類が沈香のにおいの形成に関わることを示した。また、煎じ薬として用いられる薬用沈香全検体でアガロテトロールが検出されたことから本化合物の生薬品質評価基準としての有用性を示した。さらに、成分組成のばらつきが大きいと言われる沈香について様々な市場品沈香や処理方法の異なる人工沈香の成分パターンを観察することで、クロモン類の成分変動要因を検討した。本研究で得られた沈香成分についての知見は、沈香の医薬品としての利用展開に資する品質評価や資源確保につながると考える

。

(論文審査の結果の要旨)

沈香は、ジンチョウゲ科植物の幹に損傷等の刺激をきっかけとして蓄積した芳香性の樹脂部分である。伝統的な薫香生薬であり、それを利用した聞香療法は、近年増加傾向にある心身症の治療にも取り入れられている。さらに最近では、沈香油やその含有化合物で鎮静活性が証明されており、沈香の利用展開が期待される。本研究では、化合物として安定であり、沈香に特異的に検出される2-(2-phenylethyl)chromone誘導体(以下クロモン類)に着目した成分分析および品質評価への応用等について調査を行った。

第1章 沈香中のクロモン類は加熱により低分子芳香族化合物を生成する

沈香の水抽出画分について HPLC 分析を行ったところ全ピーク面積の 60%以上を占めるピーク A が検出された。この沈香水抽出エキス 50.6 mg からピーク A を分取精製したところ、13.6 mg の化合物が得られ、それを MS と NMR により同定したところ、クロモン類のアガロテトロールであることが明らかとなった。揮発性がないクロモン類と沈香の芳香についての関係はこれまでにあまり研究されてこなかったが、アガロテトロールが加熱により低分子芳香族化合物を生成する可能性を考え、単離したアガロテトロールをバイアル中で 190-200℃、10 分間加熱し、ヘッドスペース部の揮発成分を SPME-GC-MS にて分析したところ、ベンジルアセトン等の低分子芳香族化合物が検出された。検出された低分子芳香族化合物は、既知の沈香芳香成分に多く含まれるものを含んでおり、この結果から、沈香に含まれるクロモン類は、加熱により低分子芳香族化合物に変化し、沈香のにおい、またその成分多様性等に寄与することが示唆された。

第2章 アガロテトロールの沈香の品質評価への応用のための基礎研究

第1章で述べたアガロテトロールは加熱時の芳香に関わり、また水溶性であるゆえに煎じ液にも含まれる成分であると考えられる化合物であることから、市場に流通する沈香について特にアガロテトロールの検出の有無に着目して HPLC 分析を行った。薬用沈香検体と薫香用沈香検体を用意し HPLC 分析を行ったところ、薬用沈香全検体で、水抽出画分にピークエリア面積の大部分を占めるアガロテトロールが検出され、また沈香煎じ液のフリーズドライ画分からも検出された。他方、薫香用沈香でもアガロテトロールは検出されたが、アガロテトロール以外のクロモン類とみられる化合物も大きく検出される場合があるなど多様性が見られた。また、日本薬局方の生薬等の確認試験には TLC 法がしばしば用いられるため、アガロテトロールを検出する TLC 条件も明らかにした。以上から、薬用の沈香についてはアガロテトロールを指標成分として利用できる可能性を示した。

第3章 処理方法が異なる人工沈香の成分組成変動について

クロモン類について、その種類やそれぞれの量の差に焦点を当て、処理方法の違いによる成分変動について詳細に調査した。処理条件や生育条件が異なる人工沈香から得た酢酸エチル抽出エキス、水抽出エキスを LC-MS にて分析し、比較した結果、樹脂化の初期段階に検出されるとみられる

オキシドアガロクロモン類が多く検出される検体や、樹脂化が進んだ沈香で見られるフリンデルジア型のクロモン類が多く検出される検体があった。これらの化合物の構造や出現場面等を総合して検討した結果、処理方法は沈香の樹脂化進行度合いに大きく影響を及ぼすことが明らかとなった。

以上、本研究で得られた沈香成分についての知見は、沈香の医薬品としての利用展開に資する品質評価や資源確保につながると考える。よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年2月14日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。